

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-338638

(43)Date of publication of application : 22.12.1998

(51)Int.Cl.

A61K 33/18

A61K 9/08

A61K 31/70

A61K 47/16

A61K 47/30

(21)Application number : 09-162025

(22)Date of filing : 05.06.1997

(71)Applicant : TOA YAKUHIIN KK

(72)Inventor : KUSUMOTO MITSUTOSHI

NOTO MITSURU

OGURO SUSUMU

HANAZOME ISAO

OKAMOTO TOMOYUKI

(54) PREPARATION FOR DAMAGED SKIN RESTORATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a preparation for damaged skin restoration which is applicable to repair damaged skins due to open wounds such as burn, decubitus, skin ulcer or wound and is pharmaceutically stable and excellent in the extensibility.

SOLUTION: This preparation is prepared by mixing 50-90 wt.% of sugar, 0.5-10 wt.% of povidone-iodine and 1-20 wt.% of water and additionally formulating at least more than one kind of stabilizer selected from the group consisting of urea, carboxyvinyl polymer and hyaluronic acid or its salt in an amount of 0.01-1 wt.%.

特開平10-338638

(43) 公開日 平成10年(1998)12月22日

(51)Int.Cl. ⁵		識別記号		F I			
A 6 1 K	33/18	ADA		A 6 1 K	33/18	ADA	
	9/08				9/08		M
	31/70	A D T			31/70	A D T	
	47/16				47/16		J
	47/30				47/30		J
				審査請求 未請求 請求項の数 4 F D (全 6 頁)			
(21)出願番号 特願平9-162025				(71)出願人 594105224 東亜薬品株式会社 富山県富山市三郷26番地			
(22)出願日 平成9年(1997)6月5日				(72)発明者 楠本 光利 富山県富山市三郷26番地 東亜薬品株式会 社内			
				(72)発明者 能登 満 富山県富山市三郷26番地 東亜薬品株式会 社内			
				(72)発明者 小黒 孝 富山県富山市三郷26番地 東亜薬品株式会 社内			
				(74)代理人 弁理士 草間 攻			
				最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 損傷皮膚修復用製剤

(57) 【要約】

【課題】 火傷、褥瘡、皮膚潰瘍あるいは創傷等の開放創に基づく損傷皮膚の修復に適用される、製剤的に安定でかつその伸展性の良好な損傷皮膚修復用製剤の提供。

【解決手段】 糖50～90重量%、ポビドンヨード0.5～10重量%、水1～20重量%を含有し、更に、尿素、カルボキシビニルポリマー並びにヒアルロン酸またはその塩の群から選択される安定化剤の少なくとも1種以上を0.01～1重量%配合してなる損傷皮膚修復用製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 糖50～90重量%、ポビドンヨード0.5～10重量%、水1～20重量%を含有し、更に、尿素、カルボキシビニルポリマー並びにヒアルロン酸またはその塩の群から選択される安定化剤の少なくとも1種以上を0.01～1重量%配合してなる損傷皮膚修復用製剤。

【請求項2】 糖50～90重量%、ポビドンヨード0.5～10重量%、水1～20重量%及び尿素0.01～1重量%を配合してなる損傷皮膚修復用製剤。

【請求項3】 糖50～90重量%、ポビドンヨード0.5～10重量%、水1～20重量%及びカルボキシビニルポリマー0.01～1重量%を配合してなる損傷皮膚修復用製剤。

【請求項4】 糖50～90重量%、ポビドンヨード0.5～10重量%、水1～20重量%及びヒアルロン酸またはその塩0.01～1重量%を配合してなる損傷皮膚修復用製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、火傷、褥瘡、皮膚潰瘍あるいは創傷等の開放創に基づく損傷皮膚の修復に適用される外用製剤に関り、詳細には糖とポビドンヨードを有効成分として配合してなる、製剤的に安定でかつその伸張性の良好な損傷皮膚修復用製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】蜂蜜、糖蜜等の糖類には抗菌作用及び肉芽形成作用があることが知られていることより、その作用を利用して、従来から民間療法として火傷、創傷等の開放創の治療にこれら糖類が使用されてきている。また一方、ポビドンヨード（ポリビニルピロリドンヨード錯体）は殺菌剤として、世界各国で広く使用されている薬剤でもあり、この糖とポビドンヨードの両者の作用を併用した製剤が損傷皮膚治療剤として提案されてきている。

【0003】例えば、特開昭55-141409（特公平6-17299）号公報には、糖及びポビドンヨードからなる製剤として、糖（サッカロース）20重量部、ポビドンヨード製剤であるベタジン軟膏5重量部及びベタジン溶液2重量部からなる組成物が提案されている。また、特公平1-32210号公報には、糖50～90重量%、ポビドンヨード0.5～10重量%、水1～20重量%及び製剤のpHを3.5～6に調整する緩衝剤を含有する組成物が開示されている。その他、上記の考え方に立脚する各種の製剤も数多く提案されている。

【0004】このなかでも特公平1-32210号が提案する組成物は、ユーバスターフ（興和（株））あるいはソアナースパスタ（ダイカ製薬（株））の製品名により、実際の褥瘡・皮膚潰瘍治療剤として製造、販売さ

れ、臨床上使用されてきているものである。しかしながら、この従来の製剤にあっては、安定化剤として乳酸、リン酸等の酸を緩衝剤として用いているものであり、有効成分であるポビドンヨードの安定性はある程度確保されているものの、いまだ長期保存安定性には問題があり、また、製剤自体が硬いため、使用時には製剤が良くかき混ぜてからガーゼ等に伸展塗布しなければならぬなどといった操作上に不便さがあることが指摘されている。したがって、製剤的により安定であり、かつ、製剤自体が伸張性に優れ、その使用にならぬ問題のない製剤の開発が期待されているところでもある。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、かかる上述の問題点を解決し、従来の製剤に比較して製剤の長期保存安定性に優れており、製剤自体の伸張性も良好な、糖及びポビドンヨードの両者を併用した外用剤である損傷皮膚治療剤を提案することを課題とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者は、かかる課題を解決するために鋭意検討した結果、有効成分である糖及びポビドンヨードに加えて、尿素、カルボキシビニルポリマー、ヒアルロン酸またはその塩の群から選択される1種以上の成分を安定化剤として配合した製剤が、極めて保存安定性に優れたものであること、更にその製剤は柔軟性に富んでおり、ガーゼ等への伸張性も良好なものであることを新規に見いだし、本発明を完成させたのである。

【0007】したがって本発明は、その具体的な態様において、糖50～90重量%、ポビドンヨード0.5～10重量%、水1～20重量%を含有し、更に、尿素、カルボキシビニルポリマー並びにヒアルロン酸またはその塩の群から選択される安定化剤の少なくとも1種以上を0.01～1重量%配合してなる損傷皮膚修復用製剤を提供する。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明が提供する損傷皮膚修復用製剤は、抗菌作用並びに肉芽形成作用を有する糖に殺菌作用を有するポビドンヨードを併用した外用製剤であるが、その製剤における有効成分である糖としては、白糖あるいは精製白糖を用いるのが好ましく、特に日本薬局方に掲載される白糖あるいは精製白糖を用いるのがよい。その配合量は、製剤の全組成に対して50～90重量%、好ましくは60～80重量%とするのが良い。また、ポビドンヨードにあっては十分なる殺菌効果が發揮され得る量で配合されれば良く、具体的には0.5～10重量%、好ましくは1～7重量%とするのが良い。また水は1～20重量%、好ましくは1～15重量%程度配合するのが良い。

【0009】本発明の製剤においては、上記の配合成分

に加えて、安定化剤として尿素、カルボキシニルポリマー、ヒアルロン酸またはその塩の群から選択される1種以上の成分を更に配合したものである。これらの安定化剤である尿素、カルボキシニルポリマー並びにヒアルロン酸またはその塩にあっては、それぞれ単独で配合してもよく、あるいは組み合わせ配合しても良いものである。

【0010】これらの成分は、直接的には有効成分である糖並びにポビドンヨードの組み合わせに対する安定化剤として作用するものであり、さらには製剤に対する賦形剤としての効果をも合わせもつものである。これらの化合物がかかる組合せ成分に対して安定性を付与することとはならなかったものであり、本発明者らの鋭意検討の結果新規に見いだされたまったく特異的な作用である。この場合の安定化剤の配合量としては、尿素を用いる場合には、0.01~1重量%、好ましくは0.02~0.5重量%であり、カルボキシニルポリマーにあっては0.01~1重量%、好ましくは0.02~0.3重量%であり、更にヒアルロン酸またはその塩にあっては0.01~1重量%、好ましくは0.02~0.3重量%配合することにより製剤の安定性並びに伸展性が確保されることが判明した。

【0011】したがって、本発明はより具体的な態様として、例えば、

①糖50~90重量%、ポビドンヨード0.5~10重量%、水1~20重量%及び尿素0.01~1重量%を配合してなる損傷皮膚修復用製剤、

②糖50~90重量%、ポビドンヨード0.5~10重量%、水1~20重量%及びカルボキシニルポリマー0.01~1重量%を配合してなる損傷皮膚修復用製剤、

③糖50~90重量%、ポビドンヨード0.5~10重量%、水1~20重量%及びヒアルロン酸またはその塩0.01~1重量%を配合してなる損傷皮膚修復用製剤、をそれぞれ提供するものである。本発明の製剤における安定化剤は、それぞれ単独で配合すること以外に2種以上を組み合わせで配合させることもでき、その場合のそれぞれの配合量は上記した範囲の中で適宜選択することができる。

【0012】なお、ここにヒアルロン酸の塩としては、慣用の無毒性の塩であって、ヒアルロン酸と無機塩基との塩、例えばアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など）を挙げることができる。

【0013】本発明が提供する損傷皮膚修復用製剤にあっては、上記の配合成分のほか、必要に応じて、製剤学上慣用されている賦形剤、保形剤、可溶性剤等を配合させることができる。そのような賦形剤としては、例えばポリエチレングリコール400、1500、154

0、4000、6000、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類；グリセリン、ポリグリセリン等のグリセリン類；ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート、ポリオキシエチレンモノステアレート等の非イオン性界面活性剤等を挙げることができる。

【0014】また、保形剤としては、プルラン、デキストリン、アラビアゴム、コンドロイチン硫酸、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース等が挙げられる。更に可溶化剤としては、ポビドンヨードを製剤中に均一に可溶化させるものであり、例えば、ヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、グリセリン等を用いることができる。なお、本発明の製剤にあっては、その治療目的が損傷皮膚の修復、特に褥瘡・皮膚潰瘍に対して適用される外用剤であることを鑑みると、その製剤自体のpHは皮膚のpHに対応する3.5~7程度の範囲内にあることが望ましい。従来の市販製品は、製剤のpH調整を緩衝剤を用いて行っているものであるが、驚くべきことに本発明の製剤にあってはならぬようなpH調整剤を必要としないで所望のpH範囲になることが確認された。

【0015】本発明の損傷皮膚修復用製剤の製造は特に制限されず、製剤学的に慣用されている製剤技術を用いて行うことができる。その一例として、例えば、安定化剤を水に溶解させた後、更にポビドンヨード及びその可溶化剤を加え、均一に溶解させる。この溶液に糖及び別途調整した賦形剤を加えて混和し、必要により保形剤を添加した後均一に混和し、本発明の製剤とすることができる。なお、本発明の製剤の調製法は上記に限定されるものではなく、種々変形して調製し得ることはいうまでもない。かくして製造される本発明の製剤は、従来の製剤に比較して製剤自体の長期保存安定性に優れており、その伸展性も良好なものであり、したがって臨床的に優れた損傷皮膚修復治療剤となり得るものである。

【0016】

【実施例】以下に本発明を、実施例、比較例ならびにその両者の保存安定性試験を記載することにより詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、以下の説明において「%」としては、「重量%」を意味する。また、製剤のpHは、5%水溶液で測定した。

【0017】**実施例1**：水8.2%にカルボキシニルポリマー0.1%及びプルラン0.5%を加えて溶解させ、この溶液に更に1N水酸化ナトリウム水溶液1.3%、ヨウ化カリウム0.9%、ポビドンヨード3%、尿素0.05%及び精製白糖70%を加えて混和する。一方、別にポリエチレングリコール1540を8%、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを0.7%、ポリエチレングリコール400を5.3%及びグ

リセリンの2%を温めて溶解させ、先に調製したものに徐々に加えながら練合して均一の組成物とし、本発明の製剤を得た。この製剤のpHは5.41であった。

【0018】**実施例2:**水8.3%にカルボキシニルポリマー0.05%及びプルラン0.5%を加えて溶解させ、この溶液に更に1N水酸化ナトリウム水溶液1.2%、ヨウ化カリウム0.9%、ポビドンヨード3%、尿素0.05%及び精製白糖70%を加えて混和する。一方、別にポリエチレングリコール400を4.3%、ポリエチレングリコール1540を8%、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールの0.7%及び濃グリセリンの3%を温めて溶解させ、先に調製したものに徐々に加えながら練合して均一の組成物とし、本発明の製剤を得た。この製剤のpHは5.34であった。

【0019】**実施例3:**水8%にヒアルロン酸ナトリウム0.1%及びプルラン0.5%を加えて溶解させ、この溶液に更に1N水酸化ナトリウム水溶液1.5%、ヨウ化カリウム0.9%、ポビドンヨード3%、尿素0.05%及び精製白糖70%を加えて混和する。一方、別にポリエチレングリコール400を4.6%、ポリエチレングリコール1540を8%、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを1.4%及び濃グリセリンの2%を温めて溶解させ、先に調製したものに徐々に加えながら練合して均一の組成物とし、本発明の製剤を得た。この製剤のpHは6.54であった。

【0020】**実施例4:**水9.2%にカルボキシニルポリマー0.05%及びプルラン0.5%を加えて溶解させ、この溶液に更に1N水酸化ナトリウム水溶液1.3%、ヨウ化カリウム0.9%、ポビドンヨード3%、尿素0.05%及び精製白糖70%を加えて混和する。一方、別にポリエチレングリコール400を4.8%、ポリエチレングリコール1540を6.5%、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを0.7%及び濃グリセリンの3%を温めて溶解させ、先に調製したものに徐々に加えながら練合して均一の組成物とし、本発明の製剤を得た。この製剤のpHは6.14であった。

【0021】**実施例5:**水8.3%にヒアルロン酸ナトリウム0.1%及びプルラン0.5%を加えて溶解させ、この溶液に更に1N水酸化ナトリウム水溶液1.2%、ヨウ化カリウム0.9%、ポビドンヨード3%、尿素0.05%及び精製白糖70%を加えて混和する。一方、別にポリエチレングリコール400を5.3%、ポリエチレングリコール1540を8.65%、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを2%及びグリセリンの2%を温めて溶解させ、先に調製したものに徐々に加えながら練合して均一の組成物とし、本発明の製剤を得た。この製剤のpHは6.23であった。

【0022】**実施例6:**水9.7%にカルボキシニルポリマー0.05%及びプルラン0.5%を加えて溶解

させ、この溶液に更に1N水酸化ナトリウム水溶液1.3%、ヨウ化カリウム0.9%、ポビドンヨード3%、尿素0.05%及び精製白糖70%を加えて混和する。一方、別にポリエチレングリコール400を1.8%、ポリエチレングリコール1540を8.7%、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを2%及び濃グリセリンの2%を温めて溶解させ、先に調製したものに徐々に加えながら練合して均一の組成物とし、本発明の製剤を得た。この製剤のpHは5.78であった。

【0023】**実施例7:**水10.2%にカルボキシニルポリマー0.05%及びプルラン0.5%を加えて溶解させ、この溶液に更に1N水酸化ナトリウム水溶液1.3%、ヨウ化カリウム0.9%、ポビドンヨード3%、尿素0.05%及び精製白糖70%を加えて混和する。一方、別にポリエチレングリコール400を4.3%、ポリエチレングリコール1540を7%、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを0.7%及び濃グリセリンの2%を温めて溶解させ、先に調製したものに徐々に加えながら練合して均一の組成物とし、本発明の製剤を得た。この製剤のpHは6.02であった。

【0024】**実施例8:**水11.2%にカルボキシニルポリマー0.05%及びプルラン0.5%を加えて溶解させ、この溶液に更に1N水酸化ナトリウム水溶液1.3%、ヨウ化カリウム0.9%、ポビドンヨード3%、尿素0.05%及び精製白糖70%を加えて混和する。一方、別にポリエチレングリコール400を1.8%、ポリエチレングリコール1540を8.5%、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを0.7%及び濃グリセリンの2%を温めて溶解させ、先に調製したものに徐々に加えながら練合して均一の組成物とし、本発明の製剤を得た。この製剤のpHは6.06であった。

【0025】**比較例:**比較例として、本発明の安定化剤である尿素、カルボキシニルポリマーあるいはヒアルロン酸またはその塩を用いない、特公平1-32210号公報の実施例2及び3に記載される以下の製剤を調製した。

【0026】**比較例1:**0.1Mクエン酸緩衝液(pH=5.3)1.2%にポビドンヨード3%及びヨウ化カリウム0.9%を溶解させた溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液1%及び精製白糖65%を加えて混和した。別途調製したポリエチレングリコール400を8%、ポリエチレングリコール1500を7.3%、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを2.8%及びグリセリンの2%からなる混合物を徐々に加えながら練合して均一の組成物とし、比較例1の製剤を得た。

【0027】**比較例2:**0.05Mクエン酸緩衝液(pH=5.3)8.9%にポビドンヨード3%及びヨウ化

カリウム0.7%を溶解させた溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液0.8%及び精製白糖7.0%を加えて混和した。別途調製したポリエチレングリコール400を1.4%、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールを1.1%及びグリセリンの1%からなる混合物を徐々に加えながら練合して均一の組成物とし、比較例2の製剤を得た。

【0028】保存安定性試験：本発明の製剤である実施例1～8で得られた損傷皮膚修復用製剤、比較例1及び2で得た製剤並びに実際の市販品（ユーバスター）*10

*を用いて、保存安定性を検討した。

方法：各試験製剤を褐色ガラスビン容器に充填して、苛酷条件下である60℃の恒温室内に保存し、保存後7日目並びに12日目における各製剤中の有効ヨウ素の定量を滴定法により行い、合わせて製剤の外観、製剤のガーゼに対する伸展性を観察した。

結果：その結果を表1に示す。なお、有効ヨウ素量にあつては、その残存率として表中に示した。

【0029】

【表1】

表1：保存安定性試験結果

試験製剤	60℃/7日間保存		60℃/12日間保存	
	外観変化	有効ヨウ素 残存率 (%)	外観変化	有効ヨウ素 残存率 (%)
実施例1	不変	86.3	不変	79.2
実施例2	不変	89.6	不変	86.7
実施例3	不変	90.8	不変	87.8
実施例4	不変	88.2	不変	83.2
実施例5	不変	87.8	不変	82.7
実施例6	不変	89.8	不変	84.4
実施例7	不変	85.9	不変	82.6
実施例8	不変	97.4	不変	85.3
比較例1	不変	45.3	水飴状	測定できず
比較例2	水飴状	測定できず	水飴状	測定できず
市販品	不変	89.4	一部水飴状	75.6

【0030】表中の結果からも明らかなように、本発明の製剤においては、60℃の苛酷保存条件下において、7日間の保存によっても有効ヨウ素の残存率は86～90%と高レベルなものであり、さらに12日後にも約79～87%の高レベルを維持していた。これに対して、比較例の製剤においては、7日間後には約45%程度にまで低下しており、更に12日後には有効ヨウ素はほとんど分解しており、その量の測定は不可能であった。製剤の外観変化の状態は、本発明の製剤では60℃/12日間の保存においても外観的にはなんらの変化は認められなかったが、比較例の製剤ではいずれも水飴状になった。

【0031】一方、市販品の製剤では60℃の苛酷保存条件下で、有効ヨウ素量の残存率は7日後では本発明の製剤との間に差異はなかったものの、12日後において

はその残存率は本発明の製剤に比較し著しく低下しており、更に外観変化では12日後に製剤が一部水飴状に変化していた。なお、本発明の製剤は、保存後においてもガーゼに対する伸展性は良好なものであった。

【0032】

40 【発明の効果】以上のように、本発明は有効成分である糖及びポリドノンヨードに、尿素、カルボキシビニルポリマー、ヒアルロン酸またはその塩の群から選択される1種以上の成分を安定化剤として配合した製剤とすることにより、従来品に比較して有効ヨウ素残存率の向上並びに外観変化が無く、しかも従来品よりもガーゼ等に塗布し易い、柔らかな損傷皮膚修復用製剤の提供が可能となり、特に褥瘡・皮膚潰瘍患者に対し、多大の貢献を有するものである。

フロントページの続き

(72)発明者 花染 功
富山県富山市三郷26番地 東亜薬品株式会
社内

(72)発明者 岡本 智之
富山県富山市三郷26番地 東亜薬品株式会
社内